

간세포암의 혈관침습 2예

연세대학교 의과대학 외과학교실¹, 병리학교실², 내과학교실³, 영상의학교실⁴,
세브란스병원 간암클리닉⁵, 연세 간암연구회⁶

최세별^{1,5,6}, 석재연^{2,5,6}, 김경식^{1,5,6}, 박영년^{2,5,6}, 한광협^{3,5,6}, 이종태^{4,5,6}

Abstract

Two cases of Vessel invasion of Hepatocellular carcinoma

Sae Byeol Choi, M.D.^{1,5,6}, Jae Yeon Seok, M.D.^{2,5,6}, Kyung Sik Kim, M.D.^{1,5,6},
Young Nyun Park, M.D.^{2,5,6}, Kwang-Hyub Han, M.D.^{3,5,6}, Jong Tae Lee, M.D.^{4,5,6}

Department of Surgery¹, Pathology², Internal Medicine³, Radiology⁴,
Yonsei Liver Cancer Special Clinic⁵, Yonsei Liver Cancer Study Group⁶, Seoul, Korea

Despite growing information on the clinical behavior of hepatocellular carcinoma(HCC), the histologic features associated with survival are not well characterized. Several different staging systems are suggested for use in predicting the prognosis of HCC. American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Staging System (AJCC/UICC) 6th edition divided T stages according to vessel invasion, T1 without microvessel invasion, T2 showing microvessel invasion and T3 showing major vessel invasion. The vessel invasion is generally considered a poor prognostic factor for HCC. Our report of the two patients with HCC run along similar terms. The patient diagnosed HCC with microvessel invasion underwent left lateral sectionectomy. Although the presence of microvessel invasion was found, this patient has survived without any recurrence for over 5 years now. The other patient underwent S8 segmentectomy and lived 10 years disease-free. After 10 years, although an intrahepatic recurred HCC successfully treated with local therapy, the recurred and newly developed multiple lesions were found again leading to a decision to perform operation. The HCC invaded into the portal vein and constituted portal vein thrombosis. The patient expired after 3 months postoperatively due to intrahepatic dissemination of the tumor. Therefore the impact of the vascular invasion on long-term survivors remains to be determined.

Key Words: Hepatocellular carcinoma · Microvessel invasion · Vessel invasion

서론

간암의 병기 분류는 2002년 AJCC 제 6판(2002)에 따르면 미세혈관침습이 없는 종양의 경우 T1이지만 미세혈관 침습이 있으면 T2로 T 병기가 상승하게 되며, TNM 병기도 I 기에서 II기로 상승하게 된다. 또한 간문맥 및 간정맥의 주요 분지를 침습한 경우 T3가 되고 림프절 전이가 없고, 원격 전이가 없는 경우 III기가 된다.

병기 분류가 반영하듯이 혈관 침습은 불량한 예후 인자인데 이는 혈관 침습이 동반된 경우 종양이 간내로 파급되어 간 내 재발의 원인이 되기 때문이다. 다음 증례 1은 초점성의 미세 혈관 침습을 나타낸 간세포암에서 5년 이상 무병 생존한 경우이고, 증례 2는 간절제 후 10년 무병 생존 중 발견된 간내 재발의 국소 치료 후 재발 및 다발성 신생 병변의 간절제 예이다.

증례 1

I) 임상소견 및 검사소견

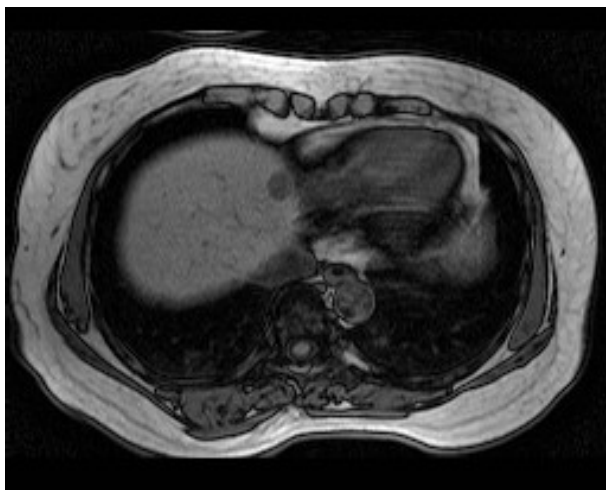
55세 여자 환자로 B형 간염 보균자로 개인병원에서 추적 관찰하던 중 혈청 알파태아단백의 상승 소견이 보여 2001년 8월 본원으로 전원되었다. 가족력상 환자의 어머니와 동생이 모두 B형간염 보균자이며, 간세포암을 진단 받았다. 계통적 문진 및 이학적 검사상 특이 소견 없었다. 혈액검사에서 HBsAg/anti-HBs (+/-), Anti-HCV (-)이었고, 혈청 알파단백은 182.6 ng/ml, PIVKA 14m AU/ml이었다. 백혈구 5220/ml, 혈색소 11.5 g/dl, 혈소판 257000/ml, 간기능 검사상 혈청 단백/알부민

6.4/3.7 g/dl, AST/ALT 25/25 IU/l, 총빌리루빈 0.3 mg/dl, PT는 29초로 정상 범위에 있었다. ICG R 15는 5.1%였다.

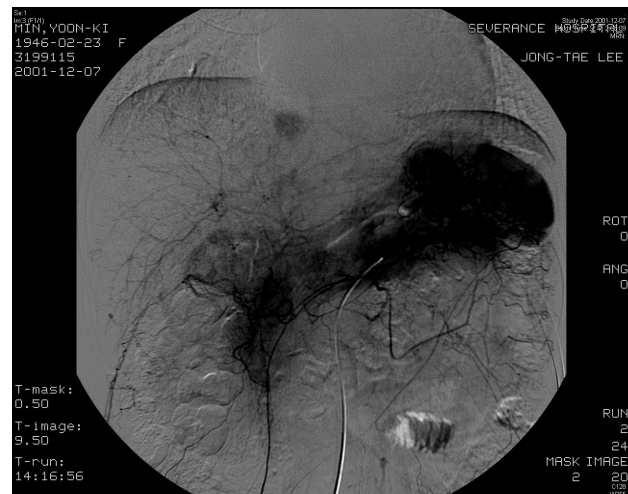
II) 영상 및 병리 소견

내원 후 시행한 MRI에서 1.8 cm의 혈관성의 종괴가 S4에 관찰되었고, 혈관조영술에서도 동일한 소견과 함께 다른 부위에는 종괴가 없었다(Fig. 1).

2001년 12월 13일에 좌간 절제술을 시행하였다. 병리 소견상 만성 간염을 동반한 간세포암(1.5 cm)으로 부분적인 피막형성과 피막 침범 소견을 보이고, 초점성의 미세 혈관 침습이 있었다. 절제연의 암세포 침윤은 없었다(Fig. 2).

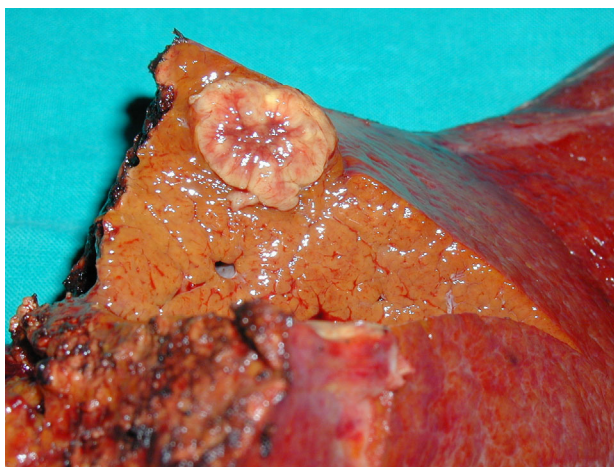


a

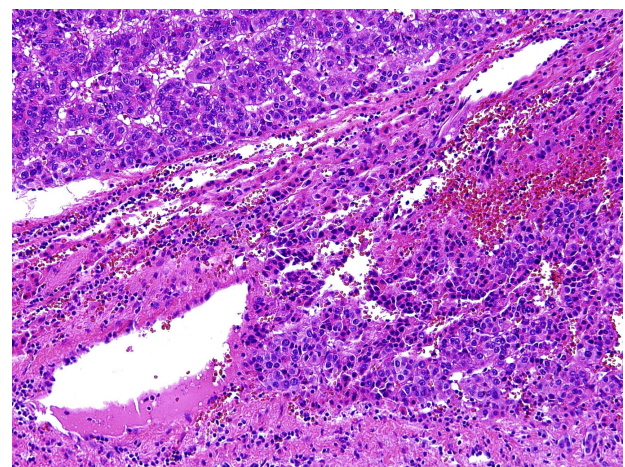


b

Fig. 1. T-1 weighted MR image (a) and angiography (b) show 1.8 cm sized hypervascular mass in S4.



a



b

Fig. 2. (a) 1.5 cm sized hepatocellular carcinoma was noted with partial formation and invasion of capsule. (b) On one section (×400), focal microscopic vascular invasion was present. The resection margin was free of carcinoma.

Ⅲ) 임상경과

환자는 간세포암, AJCC 6판에 따른 병기는 T2N0M0로 2기였다. 수술 후 혈청 알파태아단백 농도가 12.7 ng/ml로 감소하였고, 이후 5 ng/ml 이하로 유지되고 있다. 수술 후 5년 추적 관찰하는 동안 CT 및 PET CT에서 재발 소견은 관찰되지 않고 있다.

증례 2

I) 임상소견

61세 남자 환자로 1977년 간염을 앓은 이후 B형간염 보균자 상태로 특별한 검진 없이 지내다가 1991년부터 추적 관찰하던 중 1995년 6월 S8의 종괴가 발견되었고, 계통적 문진 및 이학적 검사상 특이 소견 없었다. 혈액검사에서 HBsAg/anti-HBs (+/-), HBeAg/anti-HBe (-/+), Anti-HCV (-)이었고, 혈청 알파단백은 3.2 ng/ml이었다. 간기능 검사 및 혈액 검사는 정상이었다.

II) 영상, 수술 및 병리 소견

1995년 6월 CT상 S8의 3 cm의 혈관성 종양이 관찰되었으며, TACE 후 리피오돌 침착이 되지 않아 1995년 S8의 구역절제술을 시행하였다. TNM 병기 II기(T2N0M0)로 진단되었고, 환자는 추적 관찰 중 2005년 3월 CT에서 S4의 3 cm의 간세포암이 관찰되어 종양 내에 경피적 홀미

움(Holmium) 주사를 시행하였다(Fig. 3).

2005년 9월 CT상 홀미움 주사 부위의 재발 및 S4의 다른 부위에 새로운 종괴가 발견되어 TACE를 시행하였다(Fig. 4).

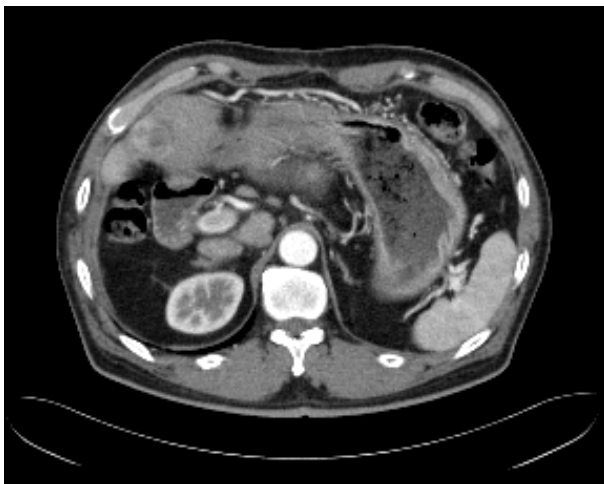
2006년 1월 추적 관찰 중 촬영한 CT에서 남아있던 살아있는 암세포의 크기가 증가하고, 다른 새로운 병변이 발견되었는데, 문맥의 혈전은 관찰되지 않았으며 PET 상에서도 원격전이는 없어 수술이 결정되었다(Fig. 5).

2006년 2월 수술 전 혈청 알파단백은 25.3 ng/ml, PIVKA 46 mAU/ml이었고 ICG R 15는 18.8%이었으며 간기능은 정상범위에 있었다.

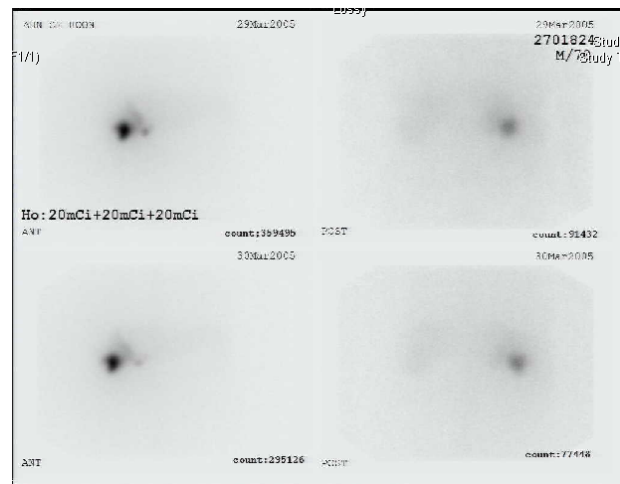
2006년 2월 13일 S4의 구역절제술을 시행하였으며, 3개(4.5×3.2 cm, 4×2.3 cm, 1.8×1.5 cm)의 종괴가 관찰되었고, 주문맥의 혈전이 있어 혈전 제거술을 시행하였다. 병리소견 상 문맥의 중앙 혈전 및 복막, 장막 침윤이 있었고, 전형적인 미세혈관 침윤이 있으면서, 간내 전이 소견을 보였다(Fig. 6).

Ⅲ) 임상경과

환자의 수술 후 병기는 T3N0M0로 3기이며, 환자는 수술 후 3개월 채인 2006년 5월 복부 통증 및 전신 쇠약감으로 내원하였고, 혈청 알파태아단백은 785.2 ng/ml로 상승하였으며 이후 2,000 ng/ml 이상으로 증가하였다. CT에서는 다발성 간내 재발 간세포암 및 문맥 혈전, 복막 전이 소견을 보이고 있었으며(Fig. 7), 이후 사망하였다.



a



b

Fig. 3. (a) The CT scan shows 3 cm-sized hepatocellular carcinoma in S4. (b) Percutaneous Holmium injection of tumor was performed in March, 2005.

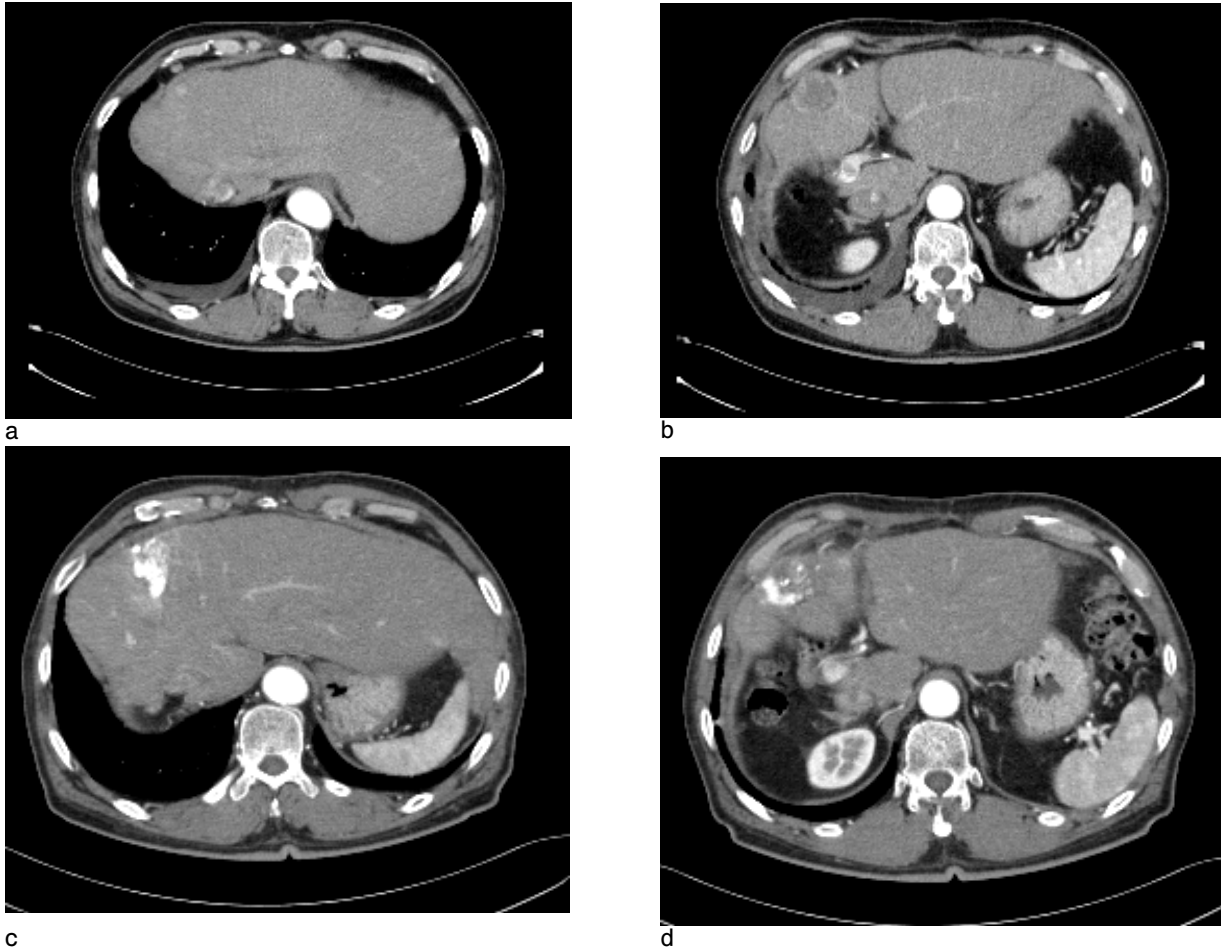


Fig. 4. (a), (b) The previous holmium injected tumor was recurred and another new lesion in S4 was also detected on CT scan in September, 2005. (c), (d) TACE was performed.

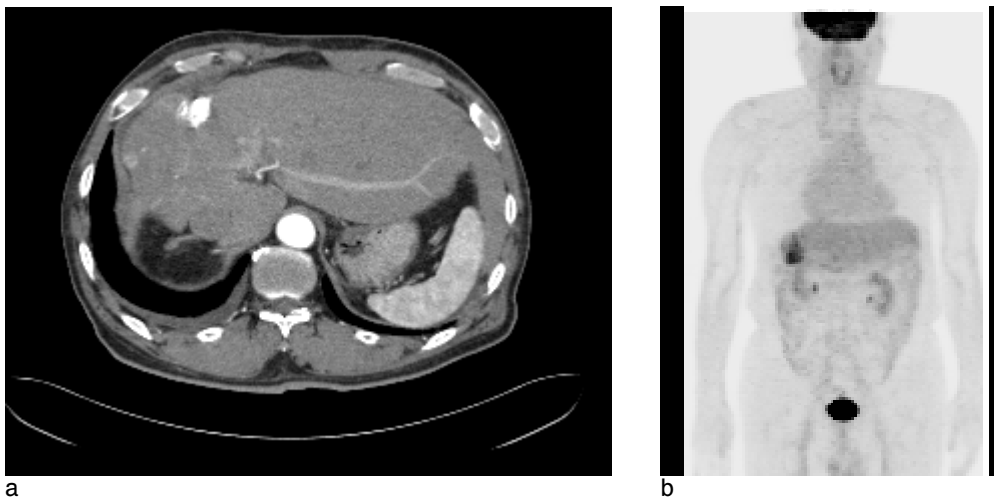


Fig. 5. (a) Follow-up CT scan shows the growth of remaining viable tumor tissue and another new lesion without portal vein thrombosis. (b) There is no distant metastasis in PET scan.

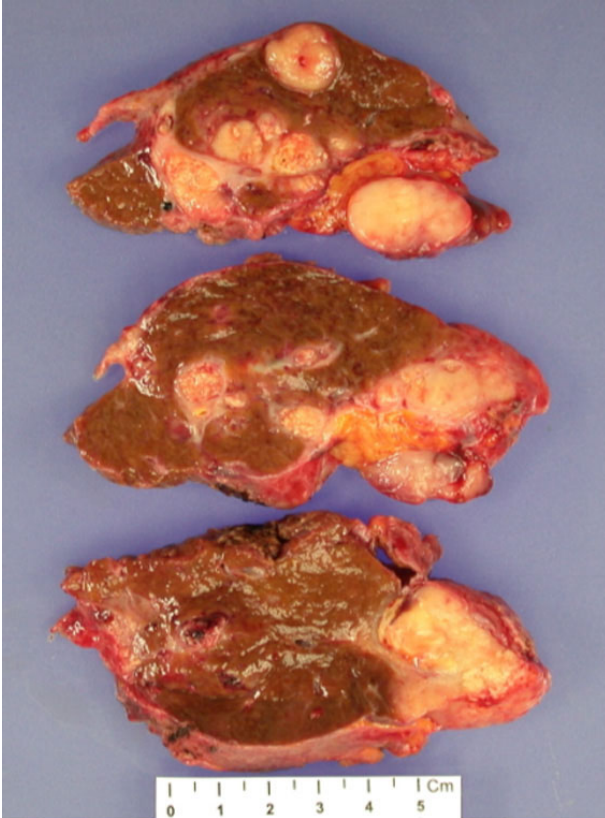


Fig. 6. HCC (4.5×3.2 cm, 4×2.3 cm, 1.8×1.5 cm) with portal vein thrombosis. Peritoneal, serosal, and typical microvessel invasion were also noted.

고 찰

Lauwers 등은 근치적 절제가 이루어진 간세포암의 병리학적 예후 인자 분석에서 미세혈관 침습이 중요한 예후 인자 중의 하나이며, 증례의 반수에서 미세혈관 침습을 동반하였다고 보고하였다. 증례 1의 경우 간세포암의 크기는 1.5 cm으로, 병리 소견상 초점성(focal)의 미세 혈관 침습을 보인다(Fig. 1). 그러나 이 외에 다른 절단면에서는 미세 혈관 침습이 관찰되지 않기 때문에 이 증례의 경우 미세 혈관 침습이 있다 하더라도 T2로 판정할 것인지 T1으로 판정할 것인지에 관해서 재고가 필요할 것으로 생각된다.

증례 2는 주문맥의 분지에 종양의 침습 및 종양의 혈전이 관찰된 경우로 수술 후 급격한 종양의 파급이 있었다. 간문맥 또는 간정맥의 혈관침습은 전신 및 간내 전이와 연관되어 있고 불량한 생존을 나타내며, 육안상 정맥의 침습이 보이는 경우 치료하지 않으면 3개월 정도의 중간 생존을 나타낸다. 진행된 간세포암에서 수술적 치료 방침에 관하여는 논란이 있는데, 불량한 예후 때문에 정맥 침습의 경



Fig. 7. Follow up CT scan shows Innumerable recurrent HCC in the entire remaining liver, massive portal vein thrombosis and peritoneal seeding.

우 절제의 금기라고 보는 입장도 있으며, 간이식의 경우에도 이미 정맥을 통하여 파급되었으므로 대상자에서 제외된다. 한편으로는 절제술을 가장 마지막 치료 수단으로 보고하는 저자들도 있는데 정맥 침습을 동반한 간세포암의 절제술 후 중간 생존은 1년 전후이다. Pawlik 등은 주문맥과 간정맥 침습을 동반한 간세포암의 적극적 간절제술 후 결과에 관한 다기관 공동연구에서 간절제를 시행한 경우 생존에 불리한 영향을 미치는 인자로 간섬유화와 종양의 분화도를 보고하였다. 특히 간섬유화나 간경화가 없는 환자에서 절제술 후 통계적으로 유의한 생존을 나타냈다.

결론적으로 간세포암에서 종양의 혈관 침습은 불량한 예후인자이며, 6판 AJCC 병기분류에서 T 병기의 분류의 기준이 되는 중요한 예후 인자이다. 증례 1과 같은 초점성의 미세 혈관 침습을 보이는 경우 AJCC 6판의 분류에 따르면 T2가 되지만, 이와 같이 매우 국소적인 미세 혈관 침습을 전형적인 미세혈관 침습과 같은 병기로 평가하는 것이 예후를 적절히 반영하는지의 여부에 대한 재고가 필요할 것으로 생각한다. 앞으로 미세 혈관 침습에 관한 세분화된 분류가 환자의 예후와 어떤 연관성이 있는지 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

1. Lauwers GY, Terris B, Balis UJ, et al. Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas: a multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index. *Am J Surg Pathol* 2002;26:25-34.
2. Le Treut YP, Hardwigsen J, Ananian P, et al. Resection of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major vasculature. A European case-control series. *J Gastrointest*

- Surg 2006;10:855-862
3. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2003;238:703-710
 4. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: Results of a multicenter study. Surgery 2005;137:403-410
 5. Ramacciato G, Mercantini P, Cautero N, et al. Prognostic evaluation of the new American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Staging System for Hepatocellular Carcinoma: analysis of 112 cirrhotic patients resected for hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol 2005; 12:289-297